



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

PODSUMOWANIE WYNIKÓW DLA  
TECHNOLOGII LEKOWYCH  
ZAKWALIFIKOWANYCH DO OCENY  
W RAMACH OPRACOWANIA WYKAZU  
TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM  
POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI

Warszawa, 15 marca 2024 r.

## Spis treści

1. Ebvallo (tabelekleucel) .....	2
2. Enrylaze (rekombinowana kryzantaspaza).....	3
3. Finlee (mezylan dabrafenibu) – HGG .....	4
4. Finlee (mezylan dabrafenibu) – LGG .....	5
5. Hemgenix (etranakogen dezaparwówek).....	6
6. Hyftor (sirolimus) .....	7
7. Imjudo (tremelimumab) .....	8
8. Inaqovi (decytabina, cedazurydyna).....	10
9. Jaypirca (pirtobrutynib) .....	11
10. Loargys (pegzylarginaza) .....	12
11. Lytgobi (futibatynib) .....	13
12. Orserdu (elacestrant).....	14
13. Talvey (talkwetamab) .....	16
14. Tevimbra (tislelizumab) .....	17
15. Tibsovo (iwosydenib) - CCA.....	18
16. Tibsovo (iwosydenib) - AML.....	19
17. Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumab).....	20
18. Vanflyta (kwizartynib) .....	21
19. Yorvipath (palopegteryparatyd).....	23
20. Ztalmy (ganaksolon).....	24

## 1. Ebvallo (tabelekleucel)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: brak.
- Chorzy na EBV+PTLD po przeszczepieniu narządów litych (SOT): przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 30,91. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tablelekleucelu wyniosłyby 28,42, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,45. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 2,49, a przy braku leczenia 1,46. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 1,04, co stanowi ok. 3% zyskanych lat życia.
- Chorzy na EBV+PTLD po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT): przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 30,91. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tablelekleucelu wyniosłyby 27,61, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,91. Przewidywane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 3,30. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 2,29, co stanowi ok. 7% zyskanych lat życia.

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących skuteczności ocenianej technologii.
  - W badaniu ALLELE nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Ebvallo na jakość życia pacjentów.
  - Mediana OS w kohorcie pacjentów po HCT nie została osiągnięta. Mediany OS wśród pacjentów po SOT-R i wśród pacjentów po SOT-R+C wyniosły 16,4 miesiąca.
  - Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 42,9% pacjentów po HCT i 20,6% pacjentów po SOT.
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE prowadzące do zgonu: 14,7%; SAE: 58,8%.
  - Najczęstsze TESAE: progresja choroby (18,6%), sepsa (11,6%), ostre uszkodzenie nerek, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa oraz wymioty (po 7%).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie III fazy, ocenione na 5/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym, nieznaną horyzont czasowy obserwacji, który nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 5 (1 – 11).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 5 (1 – 11) osobo lat.
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 5 (1 – 11) osobo lat.

## 2. Enrylaze (rekombinowana kryzantaspaza)

Substancję czynną ocenianej interwencji stanowi rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens* metodą rekombinacji DNA. W 2015 r. dopuszczony do obrotu został produkt leczniczy Erwinase o substancji czynnej: kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia), którego zarejestrowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu analitycznym, tj. w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. Zgodnie z ChPL Enrylaze „Sekwencja aminokwasowa jest identyczna jak w natywnej L-asparaginazie pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi* (znanej także jako kryzantaspaza)”.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od 1 września 2021 r. zaprzestano refundacji leku Erwinase (crisantaspum) w dotychczasowych wskazaniach opisanych przez załączniki C.78.a oraz C.78.b. w ramach katalogu chemioterapii, tj.:

- w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną Lasparaginazę pochodzącą z *E. coli*
- chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18. roku życia z chłoniakami limfoblastycznymi T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

Przyczyną braku dalszej refundacji leku Erwinase było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce. Jednocześnie w Obwieszczeniu MZ wskazano, iż w związku z brakiem dostępności leku na terenie Polski możliwa będzie procedura importu docelowego.

W związku z powyższym, w ocenie Agencji produkt leczniczy Enrylaze nie spełnia warunków technologii o wysokim poziomie innowacyjności.

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna:

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: brak.
- Brak refundowanego komparatora w warunkach polskich.

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Śmiertelność, jakość życia oraz wyleczenie nie były oceniane w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enrylaze.

- U ponad połowy pacjentów w części A (RC-P *i.m.*) badania uzyskano założony nadir aktywności asparaginazy w surowicy.
  - Odsetek z potwierdzonym z poziomem NSAA  $\geq 0,1$  IU/ml był najwyższy wśród pacjentów kohorty 1b (RC-P *i.m.*, w dawce 37,5 mg/m<sup>2</sup> w poniedziałek, środę oraz piątek).
  - Bezpieczeństwo:
    - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano w ponad 60% populacji badania (66,5% części A i 65,6% części B).
    - Trzech pacjentów zmarło w wyniku wystąpienia TEAEs w części A badania. W części B nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu. Nie odnotowano również śmiertelnego zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowanym leczeniem.
3. Jakość dowodów naukowych
- Jednoramienne badanie II/III fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
  - Do głównych ograniczeń badania należy: brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym, wszystkie punkty końcowe o charakterze parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 320 (260–370).
  - Szacowana populacja w I. roku: 100 (80–110) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w II. roku (i w okresie stabilnym): 190 (150–220) osobo-lat.

### **3. Finlee (mezylan dabrafenibu) – HGG**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: temozolomid.
  - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto: temozolomid.
  - Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 61,63, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 62,22.
2. Siła interwencji
- Skuteczność:
    - Mediana OS wyniosła 32,8 miesiąca, jednak w EPAR wskazano, iż dane OS są niedojrzałe: 65,9% pacjentów zostało ocenionych, a 14 (34,1%) pacjentów zmarło.
    - Znaczna różnica pomiędzy medianą PFS w ocenie badacza (17,1 miesiąca) i w niezależnej ocenie (9 miesięcy).
    - Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 12 pacjentów (29,3%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 11 pacjentów (26,8%).

- Mediana DOR wyniosła 22,2 miesiąca w niezależnej ocenie, co zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Finlee wskazuje na klinicznie istotną skuteczność D+T w drugiej linii leczenia pacjentów z HGG.
- Bezpieczeństwo:
  - AE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia: 63,4%;
  - SAE: 61%, SAE prowadzące do zgonu: 7,3%;
  - Najczęstsze SAE: ból głowy i gorączka (7,3% każde), pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (4,9% każde).
- 3. Jakość dowodów naukowych
  - Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 6/8 pkt. wg narzędzia NICE.
  - Do głównych ograniczeń badania należy: brak komparatora/ brak grupy kontrolnej, nieliczna populacja, krótki horyzont czasowy badania, znacząca utrata pacjentów z badania (20 z 41 pacjentów zakończyło badanie w jego trakcie).
- 4. Wielkość populacji docelowej
  - Nowe przypadki rocznie: 2 (1–2).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku: 16 (11–18) osobo-lat i w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 17 (11–23) osobo-lat.

#### **4. Finlee (mezylan dabrafenibu) – LGG**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: karboplatyna i winkrystyna.
2. Siła interwencji
  - Skuteczność:
    - Niedojrzałe dane dotyczące OS. W ramieniu interwencji nie odnotowano żadnych zgonów.
    - Średnia wartość *T-score*, w kwestionariuszu badającym ogólne zdrowie wzrosła o ponad 2 pkt w porównaniu do wartości wyjściowej, co świadczy o poprawie ogólnego stanu zdrowia. Średnia wartość *T-score*, w kwestionariuszu badającym poziom odczuwanego bólu zmalała o niecały 1 pkt w porównaniu do wartości początkowej, co świadczy o słabszym odczuwaniu bólu.
    - Wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy medianą PFS ramienia interwencji (20,1 miesiąca) i komparatora (7,4 miesiąca), na korzyść dabrafenibu i trematynibu. Należy jednak zwrócić uwagę, że wysoka liczba pacjentów została oceniona.
    - CR potwierdzono u 2 pacjentów (2,7%) w ramieniu interwencji i u 1 pacjenta (2,7%) w ramieniu komparatora.
    - ORR ramieniu interwencji wyniósł 46,6%, a w ramieniu komparatora 10,8%.

- Mediana DOR wyniosła 20,3 miesiąca w ramieniu D+T, podczas gdy w ramieniu C+V mediana DOR nie była możliwa do oszacowania.
- 9 pacjentów zostało przeniesionych z ramienia komparatora do ramienia interwencji w trakcie trwania badania.
- Bezpieczeństwo:
  - Zdarzenia niepożądane ogółem i te powyżej 3. stopnia występowały częściej w ramieniu C+V.
  - Odsetek AE prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia w ramieniu D+T jest wysoki, jednak odsetek AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia jest niski (<5%).
  - Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%).
- 3. Jakość dowodów naukowych
  - Dwuramienne badanie II fazy, ocena ogólnego ryzyka błędu systematycznego: posiada pewne zastrzeżenia wg narzędzia Cochrane RoB 2 (z uwagi na ryzyko błędu związanego z efektem przywiązania do interwencji oraz ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego).
  - Głównym ograniczeniem jest: przeprowadzenie badania metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- 4. Wielkość populacji docelowej
  - Nowe przypadki rocznie: 9 (7–10).
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: 6 (6–6) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku: 18 (17-18) osobo-lat, w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 26 (19–29) osobo-lat.

## **5. Hemgenix (etranakogen dezaparwówek)**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - Koncentraty czynnika krzepnięcia IX - dostępne w ramach programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”.
    - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto koncentraty czynnika krzepnięcia IX.
    - Wg opinii Prezesa Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię stosowanie koncentratów czynnika krzepnięcia IX jest skuteczną metodą postępowania, natomiast jako korzyść z zastosowania technologii Hemgenix wymieniono sposób jej podania – podanie jednorazowe eliminuje trudności związane z okresowym podawaniem czynników.
2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - W drugim roku po leczeniu istotna statystycznie poprawa w zakresie wyników kwestionariusza jakości życia.
  - Spadek wskaźnika ABR do 1,51 w 7-24 miesiącu po podaniu leku.
  - Klinicznie istotne zwiększenie aktywności czynnika IX w 6. miesiącu (37%), która nadal rosła do 12. miesiąca (40%), a następnie spadała do 18. miesiąca (34%) i utrzymywała się na stałym poziomie do 24. miesiąca.
  - 52/54 (96,3%) pacjentów pozostało wolnych od rutynowej profilaktyki FIX od 21 dnia do 7-24 miesięcy.
  - Po zastosowaniu interwencji krwawienia dostawowe oraz epizody spontanicznego krwawienia występowały nadal, choć rzadziej.
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE prowadzące do zgonu: 1,8%; SAE: 26,3% – nie zostały uznane za związane z leczeniem.
  - Najczęstsze TEAE: ból stawów (37%), ból głowy (32%), zapalenie nosogardzieli (26%), zmęczenie (25%), wzrost stężenia ALT (21%).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie III fazy, ocenione na 7/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: krótki czas obserwacji (oczekiwany efekt dożywni), nieliczna populacja (N=54).
- Krótki horyzont czasowy obserwacji – brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa technologii (doniesienia o związku pomiędzy integracją genomu wektora AAV, a występowaniem raka wątrobowokomórkowego oraz inne niepewności związane z wprowadzeniem do organizmu ludzkiego wektorów wirusowych).
- Zidentyfikowanym ograniczeniem badania wpływającym na niepewność wnioskowania jest zbyt małe dawkowanie czynnika IX w okresie poprzedzającym podanie etranakogenu dezaparwoweku – mogło to wpłynąć na zaniżenie wartości klinicznej czynników krzepnięcia i sugerować większą skuteczność ocenianej interwencji.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- W pierwszym roku: ok. 90.
- W kolejnych latach: 1 (lek podawany jednorazowo – pacjenci, którzy przyjęli lek w danym roku nie przechodzą do kolejnego).

## 6. Hyftor (sirolimus)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne refundowane aktualnie w Polsce we wskazaniu TSC:
  - sirolimus, ewerolimus, tamoksyfen (w formie doustnej – działające ogólnoustrojowo).



- Obecnie w Polsce istnieje możliwość wykonania leku recepturowego w aptece, zawierającego sirolimus – tańszej alternatywy dla leku Hyftor.
2. Siła interwencji:
- Skuteczność:
    - Brak wpływu interwencji na wyleczenie choroby oraz jakość życia.
    - W grupie interwencji, w porównaniu do komparatora, stwierdzono ogólną poprawę w zakresie AF w 4,8 i 12 tygodniu badania. Największą poprawę zaobserwowano w 12 tygodniu.
    - Skuteczność sirolimumusu zmalała 4 tygodnie po zakończeniu leczenia – lek działa tak długo, jak jest stosowany.
    - Wraz z długością czasu trwania leczenia, skuteczność leku Hyftor w zakresie ogólnej poprawy AF rośnie (największą skuteczność leku zaobserwowano w 52 tygodniu trwania leczenia).
  - Bezpieczeństwo:
    - Objawy najczęściej zgłaszane przez pacjentów były łagodne do umiarkowanych i miały charakter dermatologiczny, występując w miejscu aplikacji lub w jego pobliżu.
    - Zaobserwowano wyższy odsetek AE (90% vs 69%) oraz SAE (3% vs 0%) w grupie interwencji w porównaniu do komparatora.
    - Profil zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji i komparatora był zbliżony.
3. Jakość dowodów naukowych
- Dwuramiennie badanie III fazy, w którym wg narzędzia Cochrane RoB 2.0 stwierdzono niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.
  - Do głównych ograniczeń badania należy: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia choroby; krótki czas obserwacji (12 tygodni w trakcie i 4 tygodnie po zakończeniu badania); nieliczna populacja (30 uczestników otrzymało interwencję).
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 25 (20–30).

## **7. Imjudo (tremelimumab)**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, sorafenib.
  - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, jako terapię o większej skuteczności niż sorafenib.
  - W analizie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 17,85. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,45, a w przypadku komparatora (sorafenib) 15,81. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,36, co stanowi 2% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Interpretując powyższe dane należy wziąć jednak pod uwagę fakt, iż do analizy wzięto dane dla komparatora z badania, tj. sorafenibu, a nie komparatora wyłonionego w warunkach polskich, jako najbardziej zalecana opcja, tj. terapii skojarzonej atezolizumab + bewacyzumab.

## 2. Siła interwencji

- Skuteczność (T300+D vs S vs D):
  - Mediana OS [miesiące]: 16,4 vs 13,8 (różnica wyników istotna statystycznie) vs 16,56 (różnica wyników nieistotna statystycznie).
  - HRQoL: wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia (7,5 vs 5,7 miesięcy vs 7,4 miesiąca).
  - Mediana PFS [miesiące]: 3,8 vs 4,1 vs 3,65 (różnice wyników nieistotne statystycznie).
  - ORR [%]: 20,1 vs 5,1 vs 17,0.
  - CR [%]: 3,1 vs 0 vs 1,5.
  - Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy skuteczności terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem nie wykazano istotnych różnic w wynikach przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz jakości życia, co poddaje w wątpliwość potrzebę stosowania terapii skojarzonej T300+D w ocenianym wskazaniu.
- Bezpieczeństwo (T300+D vs S vs D):
  - AE prowadzące do zgonu: 7,4% vs 7,2%; SAE: 41% vs 30% vs 30%; AE prowadzące do przerwania leczenia: 14% vs 17% vs 8%.
  - Najczęstsze TEAE: w ramieniu interwencji biegunka (27%) i świąd (23%), w ramieniu komparatora PPE (47%) i biegunka (45%).
  - Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zestawieniu analizy bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem T300+D z analizą monoterapii durwalumabem wykazano większy odsetek pacjentów doświadczających SAE (o ok. 10%) oraz większy odsetek pacjentów, u których zdarzenia niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia (ok. 14% vs 8%).

## 3. Jakość dowodów naukowych

- Wieloośrodkowe badanie III fazy, w którym wg narzędzia RoB 2.0. stwierdzono, że istnieją pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego ze względu na proces randomizacji.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak właściwego komparatora – najbardziej zalecanym schematem w leczeniu I linii HCC wg wytycznych jest atezo+bewa; metoda otwartej próby; wysoce wyselekcjonowana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących w badaniu, o średniej wieku znacząco niższej niż średni wiek zachorowań na HCC.

## 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 280 (250–300).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 55 (50–60) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 120 (110–130) osobo-lat.

## 8. Inaqovi (decytabina, cedazurydyna)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3);
  - cytarabinum;
  - azacitidinum;
  - hydroxycarbamidum;
  - mercaptopurinum.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną.

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Mediana OS: 7,9 (95% CI: 5,9; 13,0);
  - Mediana PFS: 6,1 (95% CI: 4,0; 8,5);
  - Mediana EFS: 5,8 (95% CI: 3,8; 8,3);
  - CR: 19 (21,8%), (95% CI: 13,7; 32,0).
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE: 100% (88,8% co najmniej 3. stopnia).
  - Poważne TEAE: 74% (w tym 24% doprowadziło do zgonu).
  - Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów.

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie, którego ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
  - badanie przeprowadzono metodą *cross-over* (w układzie naprzemiennym), co oznacza, że każdy z uczestników otrzymał leczenie kontrolne i eksperymentalne;
  - nieliczna populacja (<100);
  - blisko połowa pacjentów została ocenzurowana;
  - brak podanego powodu cenzurowania;
  - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 7,95 miesiąca);

- przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi oraz nie zostały one wyczerpująco opisane w badaniu;
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
- pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego;
- wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie;
- punkt końcowy odnoszący się do wyleczenia nie został zdefiniowany w badaniu.

#### 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 545 (470-620; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 184 (120-280; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 92 (60-140; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.

## 9. Jaypirca (pirtobrutynib)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - breksukabtagen autoleucel, ibrutynib, przeszczep komórek macierzystych szpiku, rytuksymab + lenalidomid/bendamustyna, R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina).
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto breksukabtagen autoleucel.
- Oszacowane, przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 14,5. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. pirtobrutynib 11,3, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. breksukabtagen autoleucel wyniosłyby 10,6. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,78, co stanowi -5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (breksukabtagen autoleucel) nad ocenianą interwencją.
- Dla grupy pacjentów niekwalifikujących się do terapii CAR-T jako komparator przyjęto terapię skojarzoną lenalidomidu z rytuksymabem. W przypadku przyjętego komparatora (lenalidomid+rytuksymab) oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wyniosłyby 11,25. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,08, co stanowi -1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Należy zwrócić

uwagę na brak istotnych różnic w wynikach między dwoma ww. opcjami terapeutycznymi.

## 2. Siła interwencji

- Skuteczność (przedstawione poniżej dane dotyczą subpopulacji PAS 200 mg):
  - dane dotyczące OS i PFS są niedojrzałe oraz wysoce cenzurowane;
  - mediana OS [miesiące]: 23,46 (95%: 14,72; NE), mediana PFS [miesiące]: 7,36 (95% CI: 5,49; 13,34);
  - ORR [%]: 57,1 (95% CI: 45,4; 68,4), CR [%]: 18,2;
  - DOR [miesiące]: 17,61 (95% CI: 6,93; 27,24).
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE prowadzące do zgonu: 6,1% (45 pacjentów), z czego u 0,6% (4 pacjentów) uznano za związane z podawanym lekiem. Wszystkie TEAE prowadzące do zgonu związane z pirtobrutynibem były o charakterze zakaźnym;
  - SAE: u ok. 40% pacjentów, z czego u ok. 6% pacjentów SAE uznano za związane z podanym lekiem. Najczęstsze SAEs: zapalenie płuc oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19;
  - Najczęstsze ADRs: zmęczenie (23,7%), neutropenia (22,1%), stłuczenia/siniaki (21,8%), biegunka (19,9%).

## 3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie I/II fazy, ocenione na 8/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - brak komparatora;
  - nieliczna populacja w analizie skuteczności;
  - brak danych dotyczących jakości życia;
  - krótki czas obserwacji – mocno niedojrzałe i cenzurowane dane OS i PFS oraz brak możliwości oceny bezpieczeństwa stosowania leku w dłuższej perspektywie.

## 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 70 (30–100).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 (30–50) osobo lat.
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 60 (30–90) osobo-lat.

## **10. Loargys (pegzylarginaza)**

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - w ramach programu lekowego B.140. „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”: fenylomaślan glicerolu.

- Brak komparatora dla ocenianej technologii.
2. Siła interwencji
- Skuteczność:
    - Stężenie argininy w osoczu poniżej zalecanej wartości docelowej i w prawidłowym zakresie uzyskano u 90,5% pacjentów leczonych pegzylarginazą w porównaniu do 0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.
    - Poprawa mobilności w porównaniu z placebo po 24 tygodniach, oceniana na podstawie wyników GMFM-E, 2MWT i GMFM-D.
  - Bezpieczeństwo:
    - TEAE prowadzące do zgonu: 0%; SAE: 39,6%.
    - Najczęstsze TEAE:
      - w ramieniu interwencji: wymioty, gorączka, kaszel, zaparcia i zwiększenie stężenia amoniaku.
      - w ramieniu placebo: nudności i wymioty, hiperamonemia i zwiększenie stężenia amoniaku oraz ból brzucha.
3. Jakość dowodów naukowych
- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu oceniono jako wysokie wg Cochrane RoB 2.
  - Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jako komparator zastosowano placebo. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu CAEB1102-300A jest mała liczebność próby, wyselekcjonowana populacja oraz duża ilość odstępstw od protokołu.
4. Wielkość populacji docelowej
- Liczba nowych przypadków hiperargininemii oszacowana została na 1 (0 – 1) osobę rocznie.

## **11. Lytgobi (futibatynib)**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - FOLFOX, w którego skład wchodzi kwas folinowy (FOL), fluorouracyl (FU), oksaliplatyna (OX).
  - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto schemat FOLFOX.
2. Siła interwencji
- Skuteczność:
    - wyniki analizy OS oraz PFS niemożliwe do interpretacji;
    - CR: 1 pacjent;
    - ORR: 43 (95% CI: 32,1; 51,9).

- Bezpieczeństwo:
  - Zgon wystąpił u 7 pacjentów z SDG1 oraz u 27 pacjentów z SDG2;
  - TEAE stopnia  $\geq 3$  zgłoszono u 76,6% pacjentów w SDG1 oraz u 67,7% w SDG2.

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego TAS-120-101 z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 6/8 punktów.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - badanie I/II fazy;
  - badanie jednoramienne – brak komparatora;
  - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 11,76 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji;
  - przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi, oraz ze względu na prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na przebieg choroby, te punkty końcowe są niemożliwe do interpretacji;
  - brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
  - populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
  - mediana wieku populacji (58) badania była wyższa niż mediana zachorowań (52);
  - długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie;
  - wysoka liczba ocenianych pacjentów.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30 (10-50; zaokrąglone do liczb całkowitych).

## 12. Orserdu (elacestrant)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - letrozol (w refundacji aptecznej) oraz kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina (w chemioterapii). W ramach programu lekowego (B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10:C50)) refundowane są: palbocyklib, rybocyklib, abemacykl, alpelisyb, talazoparyb, olaparyb, inhibitory CDK4/6 (abemacyklib albo

palbocyklib albo rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz apelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem.

- Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 20,78, a w przypadku przyjętego komparatora (standard leczenia) 21,04. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiłyby 0,65, a przy zastosowaniu komparatora 0,39. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,26, co stanowi ok. 1% zyskanych lat życia.

## 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Brak dowodów wpływu interwencji na przeżycie pacjentów – brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.
  - Istotnie statystycznie, wydłużenie czasu PFS w grupie interwencji w porównaniu do komparatora (HR wśród pacjentów z mutacją ESR był równy 0,546 ( $p=0,0005$ ); mediana PFS 3,78 miesiąca w ramieniu elacestrantu i 1,87 miesiąca w ramieniu komparatora).
  - W badaniu nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej.
  - Obiektywna odpowiedź została potwierdzona u 4,5% pacjentów w ramieniu interwencji i 4,4% w ramieniu komparatora. W subpopulacji pacjentów z mutacją ESR odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 7,1% w grupie przyjmującej elacestrant i 4,7% w grupie przyjmujących standardową hormonoterapię.
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE prowadzące do zgonu w ramieniu interwencji i komparatora odpowiednio: 92% i 86%; SAE: 12,2% i 10,9%.
  - Najczęstsze TEAE:
    - ramie interwencji: nudności, wymioty, zmęczenie;
    - ramie komparatora: nudności, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia (fulwestrant), zmniejszony apetyt (AI).

## 3. Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - badanie otwarte;
  - brak istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie OS.

## 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 1 780 (1 610–1 940).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 550 (470–570) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 1 040 (950–1 130) osobo-lat.



### 13. Talvey (talkwetamab)

#### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne: belantamab mafodotin, terapie CAR-T, przeciwciała bispecyficzne oraz selineksor. W Polsce żadna z ww. technologii nie jest dostępna.
- Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce stanowi chemioterapia oraz 9 schematów leczenia dostępnych w programie lekowym. Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat EloPd (elotuzumab/pomalidomid/deksametazon).
- Oszacowane, przewidywane lata życia (LY) dla populacji generalnej wyniosły 17,9. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. talkwetamab wyniosłyby 13,9 a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora, tj. schemat EloPd wyniosłyby 13,5. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby -0,5, co stanowi -3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej. Oszacowane zyskane lata życia przyjęły wartość ujemną, co świadczy o wyższości komparatora (schemat EloPd) nad ocenianą interwencją.

#### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Dane dla OS niedojrzałe oraz wysoce cenzorowane. Szacowany 12-miesięczny wskaźnik OS był podobny w grupach RP2D 0.4 mg/kg QW oraz RP2D 0,8 mg/kg QW i wyniósł ok. 80%. W grupie pacjentów po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T wskaźnik ten był niższy i wyniósł ok. 60%.
  - Mediana PFS w grupie pacjentów RP2D 0.4 mg/kg QW wyniosła 7,5 miesiąca. Mediany PFS nie osiągnięto w grupie RP2D 0,8 mg/kg QW.
  - Wyniki skuteczności u pacjentów w grupie po wcześniejszej terapii przekierowującej limfocyty T były gorsze, niż w dwóch pozostałych grupach.
- Bezpieczeństwo:
  - Niepewność związana z krótkim czasem obserwacji w badaniu.
  - Najczęstsze TEAE występujące niezależnie od dawki i wcześniejszej terapii: CRS oraz dysgeuzja.
  - SAE obserwowano najrzadziej w grupie RP2D 0,8 mg/kg Q2W, a najczęściej w grupie pacjentów przyjmującej wcześniej terapię przekierowującą limfocyty T (48% vs 57%). Najczęściej występujące SAE: CRS, gorączka oraz neurotoksyczność (ICANS).

#### 3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie I/II fazy.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
  - Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) są wysoce cenzurowane i niedojrzałe.

- Brak danych umożliwiających ocenę jakości życia.
4. Wielkość populacji docelowej
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 35 (30–40) osobo-lat.
  - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 70 (60–80) osobo-lat.

## 14. Tevimbra (tislelizumab)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”: niwolumab;
  - w ramach chemioterapii: fluorouracyl, irynotekan, paklitaksel.
- Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczą populacji w wieku 61,5 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,65 lat. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Tevimbra oszacowano na 0,99 (18,66 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,81 lat dla komparatora, tj. chemioterapii wybranej przez badacza w badaniu rejestracyjnym (18,84 utraconych lat życia).

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność (interwencja vs komparator):
  - Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,6 miesięcy (95% CI: 7,5; 10,4) vs 6,3 miesięcy (95% CI: 5,3; 7,0); HR=0,70 (95% CI: 0,57; 0,85; p=0,0001).
    - Dla populacji z dodatnim wynikiem PD-L1 (TAP $\geq$ 10%): mediana OS: 10,3 miesięcy (95% CI: 8,5; 16,1) vs. 6,8 miesięcy (95% CI: 4,1; 8,3); HR= 0,54 (95%CI: 0,36; 0,79; p=0,0006).
    - Dla populacji z negatywnym wynikiem PD-L1 (TAP<10%): mediana OS: 7,5 miesiąca (95% CI: 5,5; 8,9) i 5,8 miesiąca (95% CI: 4,8; 6,9); HR=0,83 (95% CI: 0,62; 1,12).
  - Biorąc pod uwagę margines opisanych różnic w wynikach HRQoL, poprawa QoL nie jest uważana za znaczącą klinicznie. Ponadto wiarygodność wyników HRQoL jest utrudniona przez otwarty projekt badania rejestracyjnego.
  - Mediana PFS wyniosła 1,6 (95% CI: 1,4; 2,7) miesiąca vs 2,1 (95% CI: 1,5; 2,7) miesiąca, stratyfikowany HR=0,83 (95% CI: 0,67; 1,01, p=0,0292).
  - Potwierdzony ORR: 15,2% (95% CI: 11,1; 20,2) vs 6,6% (95% CI: 3,9; 10,4), z różnicą obiektywnego odsetka odpowiedzi wynoszącą 8,6% (95% CI: 3,3; 13,9) i ilorazem szans wynoszącym 2,57 (95% CI: 1,40 do 4,71) między 2 ramionami.
  - Wskaźnik DOR: 7,1 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,3) vs 4,0 miesiące (95% CI: 2,1; 8,2).
- Bezpieczeństwo (interwencja vs komparator):
  - TEAEs: 73,3% vs 93,8%.
  - TEAEs stopnia  $\geq$ 3: 18,8% vs 55,8%.

- Poważne TEAEs: 14,1% vs 19,6%.
  - Przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 6,7% vs 13,8%.
  - Śmierć związana z TEAEs: 2,7% vs 3,3%.
3. Jakość dowodów naukowych
- Randomizowane badanie III fazy, co do którego zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane RoB 2.
  - Do głównych ograniczeń badania należy: niewłaściwy komparator, populacja azjatycka (80%).
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 200.
  - Roczna populacja w okresie stabilnym: 34 osobo-lat (lek podawany jest do progresji przy czym oczekiwana mediana PFS wyniosła 2,31 miesiąca zatem pacjenci nie będą ulegać kumulacji).

## **15. Tibsovo (iwosydenib) - CCA**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - FOLFOX, w którego skład wchodzi kwas folinowy (FOL), fluorouracyl (FU), oksaliplatyna (OX).
  - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto schemat FOLFOX.
  - Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 19,58, a w przypadku komparatora z badania (placebo) 19,88.
2. Siła interwencji
- Skuteczność:
    - Mediana OS [miesiące]: interwencja 10,3; placebo 7,5.
    - Mediana PFS [miesiące]: interwencja 2,7; placebo 1,4.
    - Brak dowodów wpływu interwencji na przeżycie pacjentów – w analizie OS rzeczywiste wyniki HR, z pominięciem zabiegów statystycznych, takich jak metoda RPSFT nie osiągnęły istotności statystycznej, a przedziały ufności dla mediany OS między interwencją, a komparatorem nachodziły na siebie. Dodatkowo po zastosowaniu metody korygującej wpływ *cross-over* przedziały ufności dla mediany niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia.
    - Ograniczona wiarygodność metody RPSFT.
  - Bezpieczeństwo:
    - TEAE prowadzące do zgonu: interwencja 2,6%; placebo 0%.
    - Częstość występowania SAE: interwencja 35%; placebo 23,7%.

- Najczęstsze TEAE w ramieniu interwencji: nudności (22,8%), zmęczenie (17,1%), biegunka (9,8%), wymioty (9,8%), zmniejszenie apetytu (9,8%), wydłużenie odstępu QT (6,5%) oraz ból głowy (8,1%).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie III fazy.
- Ogólne ryzyko błędu systematycznego, w oparciu o 5 domen oceniono jako: niskie wg narzędzia Cochrane RoB2.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
  - Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
  - Niska liczebność grupy badanej.
  - Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi (OR) po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu w ocenie Badacza.
  - Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo.
  - Brak danych dotyczących mediany czasu obserwacji.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek);

## 16. Tibsovo (iwosydenib) - AML

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, azacytydyna, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna, melfalan oraz cytarabina.
- Zalecana przez wytyczne kliniczne i refundowana aktualnie w Polsce opcja leczenia dla pacjentów z AML obejmuje wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną.
- Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 10,54. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 7,08, a w przypadku przyjętego komparatora (placebo+azacytydyna) 8,77. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,69, co stanowi 16% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

### 2. Siła interwencji (iwosydenib + azacytydyna / placebo+azacytydyna)

- Skuteczność:
  - Dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu rejestracyjnym wykazały klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. przeżycia wolnego od zdarzeń.
  - Klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego wykazano u pacjentów w ramieniu interwencji.

- Zarówno wskaźnik CR, jak i CR + CRh był wyższy w ramieniu interwencji.
  - Bezpieczeństwo:
  - W przypadku ocenianej interwencji zgłoszono więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w ramieniu porównawczym.
  - Profil zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji i komparatora był zbliżony.
  - W przypadku leczenia iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną zaobserwowano znacznie więcej przypadków wydłużenia odstępu QT niż podczas stosowania azacytydyny w monoterapii.
3. Jakość dowodów naukowych
- Badanie III fazy, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo, w którym ogólne ryzyko błędu wg narzędzia RoB 2.0. oceniono jako niskie.
  - Do głównych ograniczeń badania należy:
    - zmiana pierwotnego punktu końcowego z przeżycia całkowitego na przeżycie wolne od zdarzeń.
    - długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 40 (30–50).
  - Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 40 (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
  - Szacowana populacja w I. roku: 20 (20-30; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
  - Szacowana populacja w II. roku: 40 (30-60; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

## **17. Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumab)**

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - pembrolizumab/ atezolizumab/ cemiplimab;
    - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
    - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną;
    - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.
  - Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 16,13, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora wyniosłyby 16,55. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 1,86, a przy zastosowaniu komparatora 1,44. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,42, co stanowi ok. 2% zyskanych lat życia.
2. Siła interwencji **(tremelimumab+durwalumab+chemioterapia; durwalumab+chemioterapia/ chemioterapia)**

- Skuteczność:
  - Przewaga terapii skojarzonej T+D+SoC, jako związanej z dłuższym OS niż w przypadku samej chemioterapii.
  - Różnice OS między T+D+SoC vs. D+SoC. nie wykazały istotności statystycznej –w badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia durwalumabem i chemioterapią wpływa na zwiększenie OS.
  - HRQoL został najlepiej oceniony w ramieniu T+D+SoC.
  - Leczenie skojarzone T+D+SoC i D+SoC wpływają na dłuższy PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (SoC). Różnice pomiędzy ramionami interwencji były niewielkie (0,72 i 0,74), a lepszy wynik został osiągnięty w ramieniu D+SoC.
  - W badaniu rejestracyjnym nie udowodniono, iż dodanie tremelimumabu do leczenia przy wykorzystaniu durwalumabu i chemioterapii wpływa na zwiększenie PFS.
- Bezpieczeństwo:
  - Odsetek TEAEs, AEs prowadzących do zgonu, SAE, AEs prowadzących do dyskontynuacji, a także opóźnienia lub przerwania leczenia, był najwyższy w ramieniu leczenia T+D+SoC. Jedynie odsetek AEs 3. lub 4. stopnia najwyższy był wśród pacjentów przyjmujących D+SoC.
  - Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego niskie zgodnie z narzędziem RoB 2.0.
- Do głównych ograniczeń badania należą: dobór nieodpowiedniego komparatora, pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył interwencji, która nie uwzględniała tremelimumabu.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 7 510 (6 020–9 010).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 7 510 (6 020–9 010).
- Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 7 510 (6 020–9 010) osobo-lat.

## **18. Vanflyta (kwizartynib)**

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” finansowane jest leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (I linia leczenia AML z mutacją FLT3) oraz

leczenie azacytydyną doustną w monoterapii (leczenie podtrzymujące, bez wskazania mutacji).

- W ramach chemioterapii dostępne są: cytarabina, idarubicyna, daunorubicyna + cytarabina, azacytydyna, kladrybina.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto midostaurynę.
- Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 26,30. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 22,08, a w przypadku przyjętego komparatora (placebo) 23,21. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora wynosiłyby 1,13, co stanowi 4% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

## 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: 31,9.
  - Ze względu na niewykazanie istotności statystycznej drugorzędowych punktów końcowych niemożliwe jest wyciąganie wniosków na ich podstawie.
- Bezpieczeństwo w głównym badaniu rejestracyjnym AC220-A-U302:
  - TEAE prowadzące do zgonu (interwencja vs. komparator): 11,3% vs. 9,7%; TESAE (interwencja vs. komparator): 54,0% vs. 45,9%.
  - Najczęstsze TEAE w ramieniu interwencji: gorączka neutropeniczna, gorączka, biegunka, hipokaliemia i nudności. Występowały one z podobną częstością w ramieniu placebo. Spośród TEAE zgłaszanych u >10% pacjentów, zdarzenia takie jak neutropenia, zwiększenie aktywności ALT, wydłużenie odstępu QT w EKG, zmniejszenie liczby neutrofilów i ból głowy, występowały częściej ( $\geq 5$  p.p.) w ramieniu kwizartynibu niż w ramieniu porównawczym.

## 3. Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie wg narzędzia Cochrane RoB 2.
- Do głównych ograniczeń badania należy m.in.: brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia, zmiana definicji jednego z punktów końcowych w trakcie trwania badania, a także fakt, że komparator nie odpowiada aktualnej najlepszej opcji alternatywnej w warunkach polskich.

## 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 130 (100–160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do chemioterapii indukującej wynosi w skali roku 11 (9–14) osobo lat.
- Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do chemioterapii konsolidacyjnej wynosi w skali roku 33 (27–42) osobo-lat.

- Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego wynosi w skali roku 360 (300–460; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

## 19. Yorvipath (palopegteryparatyd)

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
  - kalcytriol (aktywny metabolit witaminy D).

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność :
  - Uzyskane wyniki wskazywały na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, przy czym różnice między grupą interwencji a komparatora we wszystkich domenach HPES oraz kwestionariuszu SF-36 były istotne statystycznie.
  - Liczba pacjentów spełniających kryteria pierwszorzędownego punktu końcowego w 26. tygodniu (TransCon PTH (N=61) vs. Placebo (N=21)):
    - 48 (78,7%) vs. 1 (4,8%); różnica istotna statystycznie.
  - Liczba pacjentów spełniających kryteria pierwszorzędownego punktu końcowego w 52. tygodniu okresu OLE (ang. *open-label extension*) (TransCon PTH/TransCon PTH (N=59) vs. Placebo/TransCon (N=19)):
    - 48 (81,4%) vs. 15 (78,9%).
  - Znaczące zmniejszenie przyjmowania terapii konwencjonalnej (czynnej witaminy D i dawek wapnia) w grupie TransCon PTH, w stosunku do wartości wyjściowej do tygodnia 26.
  - Brak dowodów na pełną korektę zaburzeń związanych z niedoczynnością przytarczyc (dotyczy to szczególnie efektów długookresowych).
- Bezpieczeństwo:
  - TEAE prowadzące do zgonu (TransCon PTH/TransCon PTH vs. Placebo/TransCon PTH): 1,6% (1 pacjent) vs. 0%.
  - SAE (TransCon PTH/TransCon PTH vs. Placebo/TransCon PTH): 8,2% (5 pacjentów) vs. 15,8% (3 pacjentów).
  - Najczęstsze TEAE (TCP-304: TransCon PTH vs. Placebo): reakcja w miejscu wstrzyknięcia (31,1% vs. 0%), hiperkalcemia (9,8% vs. 0%), ból głowy (9,8% vs. 4,8%) oraz nudności (8,2% vs. 9,5%).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Dwuramiennie badanie III fazy, w którym ryzyko względne wg narzędzia Corchrane RoB 2.0 oceniono jako niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
  - nieliczna, wysoko wyselekcjonowana populacja pacjentów;
  - brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na wyleczenie choroby;



- leczenie SoC nie było optymalne, co mogło prowadzić do przeszacowania wielkości korzystnego efektu działania interwencji;
- pierwszorzędowy oraz część drugorzędowych punktów końcowych miało charakter parametrów farmakodynamicznych.

#### 4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 8 (5-10).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 75 (50-100) osobo-lat.

## **20. Ztalmy (ganaksolon)**

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna:

- Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia napadów związanych z CDD.
- W odnalezionym dokumencie rekomendacji, opartym na konsensusie delfickim, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego, zaleca się zastosowanie ganaksolonu (jeśli jest to możliwe) oraz kannabidiol.
- W Polsce, we wskazaniu: Padaczka (ICD-10: G40) w leczeniu populacji pediatrycznej refundacji podlegają, w refundacji aptecznej: kwas walproinowy, kwas walproinowy + walproinian sodu, brywaracetam, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakoamid, lamotrygina, lewetyracetam, walproinian sodu; okskarbazepina, fenytoina, styrypentol, tiagabina, topiramata i wigabatryna.

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - W grupie pacjentów przyjmujących ganaksolon nie zaobserwowano bardzo dużej poprawy, a jedna osoba (2%) w ramieniu placebo oceniła wrażenie klinicznej poprawy jako bardzo dużą poprawę.
  - W ciągu 13-tygodniowej fazy podtrzymującej, pacjenci z ramienia ganaksolonu mieli większą poprawę, w porównaniu z pacjentami ramienia placebo. Wystąpiła istotna statystycznie ( $p=0,0097$ ) różnica w medianie procentowej zmiany od wartości wyjściowej w 28-dniowej częstotliwości napadów: -29,39% w grupie ganaksolonu, -6,49% w grupie placebo.
  - Mediana zmiany dni wolnych od napadów po upływie 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą, w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,91% dla pacjentów z ramienia ganaksolonu i 0,17% dla pacjentów w ramieniu placebo.
  - W grupie osób przyjmujących ganaksolon podczas fazy zaślepionej wymagana była większa podaż leków ratunkowych niż u pacjentów przyjmujących placebo – co może oznaczać występowanie większych i trudniejszych do opanowania napadów.
- Bezpieczeństwo:
  - Wszystkie zdarzenia niepożądane (z wyj. dyskontynuacji leczenia w wyniku wystąpienia AE) były częściej obserwowane w ramieniu interwencji, niż w ramieniu komparatora.
  - Najczęstszymi TR TEAE w badaniu były: senność (34% w ramieniu interwencji; 5,9% w ramieniu placebo), drgawki (10% przyjmujących GNX i 7,8%

przyjmujących placebo), sedacja (6% pacjentów przyjmujących GNX i 3,9% pacjentów przyjmujących placebo) oraz zaparcia (6% w ramieniu GNX; żaden pacjent ramienia placebo).

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego: wysokie, zgodnie z narzędziem RoB 2.0.
- Głównymi ograniczeniami wpływającymi na jakość materiału dowodowego są: ocena skuteczności oparta na zastępczych punktach końcowych oraz raportowanie wyników skuteczności interwencji zarówno z głównej fazy leczenia, z podwójnie zaślepioną próbą oraz fazy podtrzymującej, prowadzonej metodą otwartej próby.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków CDD wyniesie 6 (5–7) osób rocznie.
- Zgodnie z ChPL Ztalmy „Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku ZTALMY (...)”. Należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów i wzrostu wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach.